FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GERMAINE PISSOT

Née à Paris, le 28 Septembre 1902

Toxicité du Véronal

ET DES

dérivés de l'acide barbiturique

(Contribution à l'étude des intoxications par le Véronal)

Président : M. BALTHAZARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1926

LE DOYEN : M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N....
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N....
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI ..... Pathologie médicale.
ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN..... Pathologie médicale.
BASSET..... Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN .... Pathologie médicale.
BINET..... Physiologie.
BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
BRANCA..... Histologie.
BRULÉ..... Pathologie médicale.
BUSQUET..... Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT ..... Pathologie chirurgicale.
CHAMPY..... Histologie.
CHIRAY. ..... Pathologie médicale.
CLERC ..... Pathologie médicale.
DEBRE..... Hygiène.
I. de JONG..... Anatomie pathologique.
DUVOIR..... Médecine légale.
ÉCALLE..... Obstétrique.
FIESSINGER... Pathologie médicale.
FOIX..... Pathologie médicale.
GARNIER..... Pathologie expériment^{e}.
HARVIER..... Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER. Urologie.

MM.

HOVELACQUE. Anatomie.
JOYEUX..... Parasitologie.
LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
LE LORIER.... Obstétrique.
LEMAITRE..... Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE..... Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL .. Obstétrique.
LHERMITTE... Pathologie mentale.
LIAN ..... Pathologie médicale.
MATHIEU..... Pathologie chirurgicale.
METZGER..... Obstétrique.
MOCQUOT ..... Pathologie chirurgicale.
MONDOR..... Pathologie chirurgicale.
MOURE..... Pathologie chirurgicale.
MULON..... Histologie.
PHILIBERT.... Bactériologie.
RIBIERRE ..... Pathologie médicale.
RICHET Fils ... Physiologie.
TANON..... Pathologie médicale.
VAUDESCAL... Obstétrique.
VERNE..... Histologie.
VILLARET..... Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT.... Pathologie médicale.
GUÉNIOT ..... Obstétrique.

MM.

RETTERER.... Histologie.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU..... Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique médicale.
LEREBOULLET.. Clinique médicale infantile.

MM.

LÉRI ..... Clinique médicale.
LŒPER..... Clinique médicale.
PROUST..... Clinique chirurgicale.
RATHERY ..... Clinique médicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé..... Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY ..... Stomatologie.
CHAILLET-BERT..... Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD ..... Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. le Professeur BALTHAZARD
Professeur de Médecine légale à la Faculté
de Paris

Qui m'a fait le très grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse, hommage de ma sincère gratitude.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Ce travail nous a été inspiré par M. KOHN-ABREST, docteur ès-sciences, directeur du Laboratoire de Toxicologie à l'Institut Médico-Légal. Il nous a accueillie dans son laboratoire avec la plus grande amabilité. Il nous a donné toutes facilités pour y travailler sous sa direction. Il a mis à notre disposition les résultats de toutes ses recherches et a bien voulu nous communiquer ses rapports d'expertises toxicologiques, où nous avons puisé la substance de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Les dérivés de l'acide barbiturique, dont le plus connu est le véronal sont des hypnotiques d'un emploi courant. Ils paraissent peu toxiques au début, mais ils sont capables de causer des troubles parfois très graves après l'emploi de doses très fortes, ou après un usage trop continu ou trop prolongé.

La cause la plus fréquente de ces intoxications est l'accumulation du médicament qui produit une *intoxication subaiguë ou chronique.*

Il peut s'agit aussi d'une *intoxication aiguë* par doses massives de médicament. C'est le cas des suicides, qui est relativement fréquent.

Il faut ajouter que l'intoxication existe quelquefois même en dehors de l'emploi d'une forte dose d'hypnotique. Dans ces cas, il faut tenir compte des susceptibilités individuelles, mais surtout des altérations de la fonction rénale qui peuvent préexister à l'emploi du véronal.

Ces cas de barbiturisme ont été étudiés par de nombreux auteurs dans ces dernières années, en particulier par Tardieu (Thèse de Paris, 1924), en France.

On peut jusqu'à présent se procurer ces médicaments sans ordonnance. Or ils doivent être employés avec la plus grande prudence. On a déjà remplacé les cachets dosés à 0 gr. 50, par des tablettes de 0 gr. 10 ou même de 0 gr. 05, portant un trait de séparation, permettant de les diviser en deux.

Néanmoins leur vente demande à être réglementée. Ces substances doivent être ajoutées à la liste des stupéfiants établie par le décret des 19 et 20 septembre 1916.

Nous étudierons d'abord rapidement le véronal au point de vue de ses caractères chimiques, puis nous énumérerons les procédés de recherche de ce médicament dans les viscères et les urines.

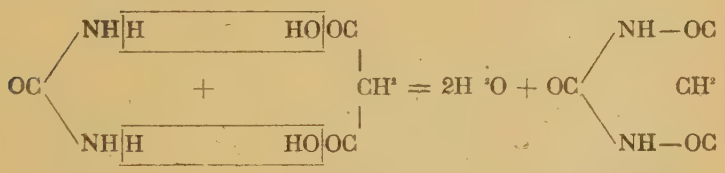
Nous nous sommes servie au laboratoire de toxicologie, des procédés d'extraction d'Ogier et Kohn-Abrest, qui par leur simplicité et la sûreté de leurs résultats sont en pratique les plus faciles et les plus fidèles.

Nous avons employé également les réactions microchimiques de van Itallie et van der Veen· ainsi que les procédés décrits par R. Fabre.

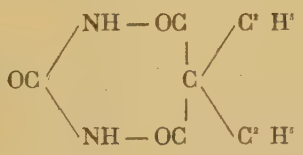
CHAPITRE I

Le véronal ou diétylmaloruylurée, découvert en Allemagne en 1903, dérive de l'urée.

La combinaison de l'urée avec l'acide malonique, donne la malonylurée :



Si on remplace les deux atomes d'hydrogène du groupe CH^2 par deux radicaux éthyle C^2H^5 on obtient la diéthylmalonylurée ou *véronal :*



Caractères

Le véronal se présente sous la forme de cristaux incolores, solubles dans 150 parties d'eau froide et 12 parties d'eau bouillante.

Il est caractérisé par son point de fusion qui est compris entre **183-191°**, alors que les autres corps dérivés de la malonylurée fondent à des températures différentes. M. Kohn-Abrest recherche le point de fusion, lorsqu'il s'agit de traces très faibles, de la façon suivante :

Le produit de sublimation résultant des opérations pratiquées sur les viscères, se condense à l'état de cristaux sur le réservoir d'un thermomètre à mercure plongé au milieu des vapeurs. En chauffant ensuite avec précaution le thermomètre, on observe sur le réservoir même, à la loupe, la fusion des critaux qui s'y sont condensés. Les aiguilles fondent comme le produit primitif à la même température.

Réactions

Avec l'azote ou le sulfate mercurique, le véronal donne un précipité blanc.

Avec l'*azote mercureux*, il donne un précipité blanc devenant gris noir.

Avec le *sulfovanadate d'ammoniaque* (réactif de Mandelin), en chauffant, on obtient une coloration verte devenant bleu clair.

Avec le *réactif sulfophénique*, il donne à l'ébullition, une coloration brun rouge. Avec l'*acide sulfurique formolé*, on obtient une coloration jaune puis rouge brun.

Le véronal et les dérivés barbituriques ne sont pas précipités de leurs solutions par le sous-acétate de plomb ni par l'aluminium activé. Ces caractères sont utiles à connaître pour les purifications.

Réactions micro-chimiques

MM. van Itallie et van der Veen ont étudié des réactions microchimiques sur le véronal, le luminal et le proponal. (Journal de pharmacie et de chimie, 7 XX 1919).

La solution de véronal dans la soude caustique additionnée de bichromate de potassium donne des cristaux peu caractéristiques. Les réactions suivantes sont plus caractéristiques du véronal.

La même solution sodique, si on y ajoute un cristal de *phosphate d'ammonium*, donne des cristaux microchimiques ayant la forme de rectangles, d'hexagones ou de rhombes.

Si, toujours dans la solution dans la soude caustique on dissout un cristal d'*acétate de plomb*, on obtient un précipité amorphe. En faisant rebouillir en en frottant la préparation avec un fil de platine, on arrive aux mêmes cristaux.

Le médinal ou dérivé sodique du véronal, avec une solution saturée de *nitrate de thallium* donne encore de beaux cristaux. On élimine le surplus de soude en introduisant un fil de platine mouillé par une solution d'acide acétique à 6 %. La cristallisation se fait à la circonférence de la goutte.

Mais la meilleure réaction est la suivante :

Une goutte de la solution de véronal dans la soude, à laquelle on ajoute une goutte d'une solution ammoniacale d'argent (nitrate d'Ag. à 5 %), fait un précipité blanc sablonneux qui est formé de pelotons cristallins : ce sont des macles ou des cristaux simples.

Avec le phosphate d'ammonium le luminal donne des hexagones, le proponal des rectangles.

Expérience de Fosse

Fabre : (Journal de Pharmacie et de Chimie. 7. XXIV-1922)

On mélange une solution de un gramme de véronal dans dix centimètres cubes d'acide acétique et deux grammes de xanthydrol. On porte à l'ébullition pendant quelques instants. Par refroidissement il se fait un précipité cristallin. Après quelques heures on essore, on lave à l'alcool bouillant. On fait une recristallisation par le benzène : on a de petits cristaux prismatiques incolores dont le point de fusion est de 245-246°. Ces cristaux sont solubles dans le benzène, à chaud dans l'acide acétique et dans l'alcool à 95°. Après dessication dans le vide sur le chlorure de calcium fondu, l'analyse donne le dérivé xanthylé du véronal.

Recherche du véronal dans l'urine. (Kohn-Abrest)

L'urine est concentrée par évaporation puis additionnée d'un léger excès d'alcool acidulé avec un peu d'acide tartrique. Après filtration on cencentre par distillation sous pression réduite, pour éliminer l'alcool. Le résidu aqueux et acide est épuisé par le pétrole léger puis par l'éther qui complète la purification. L'éther séparé par décantation et filtrage est évaporé. Le résidu est repris par l'eau bouillante et filtré. Le liquide aqueux restant est évaporé et laisse un résidu cristallisé blanc dont on recherche le point de fusion.

Recherche du véronal dans les viscères. (Kohn-Abrest)

On fait macérer les viscères dans l'alcool acidulé par l'acide tartrique pendant quelques heures. On fait une expression des viscères, puis on filtre. Ensuite on distille

le produit obtenu dans le vide. On ajoute au résidu de l'alcool concentré; on filtre et on distille dans le vide; et on recommence cette opération une troisième fois, puis une quatrième en se servant cette quatrième fois, d'alcool absolu.

L'alcool est éliminé par distillation en présence d'un peu d'eau. Ensuite on épuise le résidu aqueux et acide par le pétrole léger. On décante. Le liquide aqueux est alors épuisé à trois reprises par l'éther.

On élimine l'éther par évaporation et on reprend le résidu par de l'eau bouillante. On filtre et on obtient après évaporation du filtrat le véronal ou autres dérivés analysés sous forme d'un résidu cristallin blanc, dont on détermine le point de fusion, qui donne un précipité avec le nitrate de mercure, etc.

Il arrive assez souvent en toxicologie que les quantités de véronal extraites sont extrêmement faibles, il est alors indispensable de purifier rigoureusement les résidus finalement obtenus, en suivant les procédés indiqués par M. Kohn-Abrest (opérer par l'eau sur le sous-acétate de plomb).

Extraction du véronal des viscères. (Fabre)

100 à 150 grammes d'organes divisés sont mis à la température du bain-marie pendant 3 heures avec 500 centimètres cubes d'alcool à 95° et 5 grammes d'acide tartrique. On laisse refroidir, on filtre, et on concentre par distillation. On reprend le résidu par 50 centimètres cubes d'eau distillée légèrement alcalinisée. On agite à plusieurs reprises avec l'éther pour éliminer les matières grasses.

La liqueur est acidifiée par de l'acide sulfurique dilué et traitée de nouveau à trois reprises par l'éther. On évapore. Le résidu, dissout dans l'eau, est mis au bain marie pendant une demi-heure avec un peu de noir animal. On filtre. Il reste des cristaux jaunes. La cristallisation se produit plusieurs fois par l'eau.

On effectue les essais suivants :

1° Détermination du point de fusion.

2° Précipitation de la solution aqueuse, acide au tournesol, par le nitrate de mercure.

3° Un à deux centigrammes du résidu sont dissous dans quelques gouttes d'eau faiblement ammoniacale dans un verre de montre. On ajoute un volume égal de nitrate d'argent ammoniacal, il se fait un précipité blanc redissous dans un peu d'eau à la température du bain-marie. Par refroidissement on a des cristaux.

4° Quelques centigrammes du résidu cristallin sont dissous dans un tube à essai par un peu d'acide acétique en solution à 1/10. On ajoute deux fois plus de xanthydrol. On met le mélange une minute au bain-marie et on laisse refroidir. On a un précipité cristallin qu'on sépare au bout de 2 ou 3 heures. On lave à trois reprises avec un peu d'alcool à 95° bouillant. On déssèche; on détermine le point de fusion.

Recherche du véronal dans les urines. (Fabre)

500 centimètres cubes d'urine sont déféqués par 50 centimètres cubes de sous-acétate de plomb. On filtre. L'excès de plomb est éliminé par l'addition d'une solution saturée de sulfate de soude. On filtre de nouveau.

Puis on agite la liqueur obtenue à plusieurs reprises avec 50 à 70 cc. d'éther. La solution éthérée est déssechée avec le sulfate de soude anhydre. L'éther est distillé. On pèse le résidu cristallisé.

Hydrolyse des dérivés xanthylés du véronal. (R. Fabre : Journal de Pharmacie et de Chimie. 7. XXVII. 1923.)

Un gramme de dixanthylvéronal et cinq cm³ d'alcool chlorhydrique au 1/5 sont mis au contact pendant une heure. On obtient une solution vert foncé. On la verse dans 25 cm³ d'eau distillée. La liqueur est décolorée et il se forme un précipité qui se dissout par alcalinisation au moyen d'une solution de soude au 1/10. On agite à trois reprises avec l'éther. On acidifie par l'acide sulfurique dilué. On a un précipité qu'on reprend et qu'on agite à trois reprises avec de l'éther (10 cm³ pour chaque opération). On évapore dans une capsule tarée. On obtient un résidu cristallin incolore, dont le point de fusion est de 190°-191°. Le poids de véronal obtenu à partir de un gramme de dérivé xanthylé est de 0 gr. 338.

Cette réaction s'applique au gardénal, au dial, etc...

Dosage du véronal dans l'urine et les organes humains (Van Itallie et Steenhauer, Journal de Pharmacie et de Chimie. 7. XXV. 1922).

100 cm³ d'urine sont déféqués par 10 cm³ d'extrait de Saturne ou solution d'acétate neutre de plomb. On filtre. On évapore le filtrat qu'on réduit à 25 cm³. On acidifie par l'acide acétique. On épuise le résidu avec deux fois son volume d'éther acétique. On décante l'éther acétique, on

filtre, on évapore. On dissout le résidu dans 10 cm³ d'eau bouillante. On ajoute 5 cm³ d'acide sulfurique dilué plus une solution décinormale de permanganate de potasse jusqu'à décoloration du liquide. L'oxyde de manganèse ainsi formé est décomposé par addition de quelques gouttes d'eau oxygénée. On épuise le liquide par deux fois son volume d'éther acétique. On filtre. On évapore, on déssèche à + 100°.

Fixation et élimination des dérivés barbituriques

(R. Fabre et P. Fredet, Bulletin de la Société de Chimie biologique. Tome VII, n° 9, 1925, p. 1071)

Ces composés se fixent surtout sur les centres nerveux : cerveau et moëlle. Quand on les inocule par la voie intraveineuse, ils sont transportés par les globules. Leur action est faible sur le foie. Ils s'éliminent presque en totalité par les urines.

Leur action sur le rein est très faible. Le rein n'en retient que peu.

Les saignées abondantes peuvent guérir les intoxications aiguës, à cause de la fixation des composés barbituriques sur le sang.

Le somnifène ou éthyl-allyl-isopropyl barbiturate de diéthylamine se décompose dans le sang en acides diéthyl et isopropylallyl-barbiturique et diéthylamine (Alday-Redonnet, Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, volume XXX, fascicule III, IV, 1925).

CHAPITRE II

Action physiologique

Le sommeil survient d'une façon extrêmement rapide. C'est un sommeil calme et reposant, ressemblant en tous points au sommeil normal. Le réveil n'est accompagné d'aucune sensation pénible, ni d'obnubilation.

Le véronal n'a aucune action sur les autres appareils, en particulier, il n'exerce pas d'action nocive sur la circulation ni sur l'appareil urinaire.

Ce sont ces qualités qui font préférer le véronal à d'autres hypnagogues, en particulier au sulfonal.

Ce sont aussi ces avantages qui font employer le sommifère et ses succédanés pour l'anesthésie chirurgicale. Il permet une résolution musculaire complète et qui survient très rapidement.

Mais à côté de ces avantages, le véronal est dangereux chez les rénaux, même à doses faibles. Son inocuité n'est que relative.

Toxicité du véronal

La dose toxique est mal connue. En effet, on a vu survenir l'intoxication avec des doses extrêmement variables.

Parfois un gramme suffit à entraîner des symptômes graves d'empoisonnement, alors que souvent il faut atteindre 5 et même 10 grammes pour voir survenir l'intoxication. On se rend compte de ces faits en lisant les observations rapportées ci-dessous.

De même dans le cas de Hald (1904), le sujet avait absorbé 9 gr. de véronal et avait guéri, tandis que dans le cas rapporté par Davies (1909), 6 gr. 30 de véronal avaient entraîné la mort. Cas de Massey et Drappier (1904), 4 gr. 50, guérison. Cas de Le Roy des Barres (1918), 5 à 6 gr., mort. Cas de Renouf (1920), 11 gr., guérison.

Ce n'est donc pas la dose de toxique ingérée qui peut guider le pronostic de l'intoxication. Ce pronostic dépend bien plutôt de l'état antérieur des fonctions hépatique et surtout rénale (c'est par l'urine que le véronal s'élimine en grande partie). On a pu remarquer que le véronal, dont l'action directe sur le rein est minime ou même nulle, est capable d'entraîner à très faibles doses des intoxications très graves chez des sujets atteints d'insuffisance rénale ou d'une lésion quelconque du rein.

Dans un cas d'intoxication mortelle par les composés barbituriques, l'analyse toxicologique n'a permis de déceler que 0 gr. 080 de véronal dans la totalité des viscères. Cette quantité est très faible et n'est certainement pas en rapport avec celle qu'un adulte bien portant devrait absorber pour risquer un empoisonnement mortel. Or, dans ce cas, à l'autopsie on avait constaté des reins dont la substance corticale était très réduite. Donc on peut penser que cette insuffisance de la fonction rénale a en-

traîné une diminution de la résistance du sujet vis-à-vis du véronal.

Ces faits avaient déjà été mis en lumière par Pic (de Lyon) dans la thèse de son élève Pénard : *Contribution à l'étude des indications et des contre-indications cliniques du véronal*, Lyon 1906.

Le véronal n'est pas dangereux parce qu'il produit des lésions du rein, mais parce que, s'éliminant en majeure partie par la voie rénale, si par suite d'une affection préexistante de l'organe, ce médicament trouve un obstacle à son élimination, il se produit une intoxication.

Il est donc absolument nécessaire d'examiner avec soin les fonctions rénales des malades auxquels on veut administrer du véronal, pour éviter les accidents. Les lésions du rein sont une contre indication à l'emploi des hypnagogues du groupe. Elles interdisent leur emploi, même à faibles doses.

Il est facile de se rendre compte de la grande variabilité des doses toxiques de véronal par les chiffres qu'on relève dans les diverses observations et dans les rapports d'analyses toxicologiques effectuées sur les viscères et les urines des sujets intoxiqués.

Voici quelques doses de véronal décelées dans les viscères :

1. 0 gr. 120.

2. 0 gr. 080 + 0 gr. 020 dans l'urine.

(Dans ce cas, on a retrouvé dans l'intestin un ténia; peut-être la présence de ce parasite a-t-elle facilité l'intoxication aiguë par petites doses ?)

3. 1 gr.

4. 0 gr. 080.

Nous donnons plus loin quelques exemples d'analyses toxicologiques qui ont été effectuées par M. Kohn-Abrest dans ces années dernières.

CHAPITRE III

Etude clinique

Au point de vue clinique il faut distinguer les accidents aigus (cas des suicides) et les accidents chroniques ou subaigus, lesquels peuvent simuler certaines affections du système nerveux (sclérose en plaques et surtout encéphalite épidémique (Tardieu).

Barbiturisme aigü

Les symptômes d'intoxication surviennent très rapidement après l'absorption du toxique (une demi-heure). S'il existe des prodromes, ils consistent en vertiges avec titubation en nausées, quelquefois on observe des vomissements.

Fréquemment ces prodromes manquent, et le malade entre tout de suite dans la période d'état, dont le symptôme capital est le coma. Son apparition est toujours très rapide, ce qui est un bon élément de diagnostic. Le coma peut être assez léger, alors le malade répond aux excitations un peu violentes et peut même prononcer quelques paroles inintelligibles quand on le tire ainsi de sa torpeur.

Dans d'autres cas le coma est si profond qu'aucune excitation même très intense ne peut réveiller le malade. *La résolution musculaire est complète.*

Le malade respire lentement, profondément. En général on n'observe pas de Cheyne-Stokes. La respiration est parfois stertoreuse. Le pouls est régulier, plutôt fréquent, quelquefois faible. Les réflexes tendineux sont le plus souvent abolis, les réflexes abdominaux également. On observe assez souvent le signe de Babinski. Les pupilles sont soit en mydriase soit, moins souvent, en myosis. Elles ne réagissent pas. Les réflexes cornéens et pharyngiens sont absents. Parfois il existe du trismus. Les troubles spinctériens sont relativement fréquents; ils consistent le plus souvent en incontinence, mais parfois il y a de la rétention d'urine; ces troubles peuvent manquer.

On observe fréquemment des troubles urinaires. La recherche du toxique dans les urines est positive. On ne trouve aucun changement dans la tension artérielle ni dans l'urée du sang. La recherche du véronal dans le liquide céphalo-rachidien est positive.

Quand la mort survient elle peut être hâtée par des complications rénales ou cardiaques, mais le plus souvent pulmonaires. On a dans quelques cas trouvé un syndrôme pneumonique typique avec température à 40°, matité, souffle, râles crépitants. A l'autopsie, on a trouvé les lésions de l'hépatisation rouge. Dans ces cas il est difficile de conclure et de dire que la mort est dûe à une pneumonie ou à l'intoxication compliquée secondairement de ce syndrôme.

Barbiturisme chronique

Les signes sont très variables suivant les cas. Le coma revêt parfois la forme de léthargie diurne ou nocturne associée à un état confusionnel ou à un délire onirique hallucinatoire qui fait penser au délire alcoolique. Chez un malade qui prend habituellement des hypnagogues et qui présente certains de ces troubles il faut cesser l'administration du médicament sous peine de voir survenir des accidents plus graves.

Les signes urinaires sont presque constants. On observe de l'oligurie, allant même jusqu'à l'anurie. Mais aussi parfois de la polyurie avec albuminurie, présence de sels biliaires et de pigments biliaires qui traduisent la défaillance du rein et du foie.

Quand on recherche le toxique dans les urines, on le retrouve toujours.

Les signes nerveux sont frustes et très variables d'un malade à l'autre. On a vu de la dysarthrie, des troubles de la mémoire, de la dysmétrie. Les signes oculaires sont fréquents et consistent en : diplopie, nystagmus, myosis.

Tous ces signes nerveux associés différemment et plus ou moins frustes peuvent être l'origine d'erreurs de diagnostic, surtout à cause de la ressemblance de ces syndrômes avec l'encéphalique épidémique (Tardieu) ou la sclérose en plaques (Achard, Mouzon et S. Bloch).

On observe en outre d'une façon relativement fréquente des troubles cutanés polymorphes, revêtant l'aspect d'érythèmes à types variables : morbilliformes, pemphigoïdes, érythème polymorphe etc., mais ayant un caractère commun et constant : ils sont prurigineux.

Evolution

En général la terminaison est la guérison. Il peut persister pendant quelques semaines un certain état d'asthénie, de la fatigue oculaire, mais, surtout si on a soin de supprimer complètement le sommifère, cette intoxication chimique aboutit à la guérison complète.

Diagnostic

Il n'y a pas de différence notable entre les différents composés de l'acide barbiturique : leurs effets sont à peu près identiques.

Il faut avoir soin de rechercher le toxique dans l'urine, ce qui aide beaucoup au diagnostic. Dans la forme subaiguë ou chronique, la confusion avec une affection du système nerveux, même avec la paralysie générale (dysarthrie, incoordination des mouvements, euphorie) est possible ; il faut encore penser à l'intoxication et la rechercher soigneusement.

Pronostic

Le pronostic ne dépend pas de la dose ingérée, comme nous l'avons vu plus haut. Il dépend de la durée du coma, de la fièvre, des complications cardiaques et surtout pulmonaires. Les lésions rénales et hépatiques aggravent singulièrement le pronostic.

Traitement

Il est surtout à envisager dans les formes aiguës puisque dans les formes chroniques il suffit de la suppres-

sion du médicament, radicale et complète, pour supprimer les accidents.

Quand on a affaire à une intoxication aiguë, il faut procéder à un lavage d'estomac, si on a la chance d'intervenir dans les heures qui suivent le début des accidents.

En tous cas il faut surtout procéder à une saignée abondante, de 500 à 600 cm^3 et administrer de la strychnine et de la caféïne pendant toute la durée du coma.

CHAPITRE IV

RÉSUMÉ D'ANALYSES TOXICOLOGIQUES

I. Affaire R..., *janvier 1922*

« Les viscères sont mis à macérer dans l'alcool acidulé « par l'acide tartrique et chauffés à 50-60° pendant quel- « ques heures. On exprime et on filtre, puis on distille « dans le vide. On ajoute au résidu de l'alcool concentré; « on filtre et on distille dans le vide; puis on recommence « les mêmes opérations une troisième fois, puis une qua- « trième avec de l'alcool absolu. L'alcool est éliminé par « distillation en présence d'un peu d'eau, puis on pratique « l'épuisement par le pétrole léger. On décante. Le résidu « est épuisé par l'éther, puis décanté. On évapore « l'éther qui est séparé et on obtient un résidu cristallisé « soluble dans l'alcool, moins soluble dans l'eau. Il fond « à 187°, et se volatilise en se sublimant en aiguilles « cristallines sur la paroi du tube. Ces aiguilles fondent

« à 187°. Le produit, dissout dans l'eau, donne à froid,
« avec le nitrate mercureux, un précipité blanc, noircis-
« sant rapidement; ces réactions sont caractéristiques du
« véronal. La quantité de véronal retiré des viscères : foie,
« cœur, reins, cerveau, rate, estomac, intestin, est de
« 0 gr .120 ».

Conclusions

« A. Les viscères contiennent donc une substance
« ayant les caractères du véronal. D'après son point de
« fusion, cette substance est bien le véronal lui-même et
« non quelqu'autre composé analogue (proponal, luminal,
« dial, adaline, etc.) à propriétés hypnotiques. La quan-
« tité de véronal extraite des viscères atteint environ
« 0 gr. 120. Cette quantité est certainement très inférieure
« à celle qui a dû être réellement ingérée, mais il nous
« est impossible d'émettre une appréciation nette à cet
« égard, puisqu'on sait, d'une part, que le véronal est en
« très grande partie et même, d'après certains auteurs
« (comme Vallon et Bessière), aux 9/10e près éliminé par
« l'urine. D'autre part, inversement, ce qui du véronal
« absorbé aux viscères, tend à s'y accumuler.

« B. La toxicité du véronal est peu connue; elle dé-
« pend beaucoup de l'état des reins du malade. On a
« signalé des phénomènes d'intolérance avec petites doses
« (0 gr. 50) et même des cas de mort avec 1 gr. Mais ces
« intoxications graves par de petites doses sont très ex-
« ceptionnelles chez un sujet dont les reins sont normaux.

« Voici ce qu'on observerait notamment d'après Vallon et « Bessière :

« *a*) Des doses de 0 gr. 50 à 2 gr. 50 de véronal déter- « minent des symptômes nerveux (vertiges), des nausées, « des réactions cutanées. Ce sont des cas *légers* d'intoxi- « cation.

« *b*) Des doses comprises entre 2 gr. 50 et 8 gr. pro- « duisent *une intoxication assez sérieuse* analogue à l'i- « vresse alcoolique aiguë : le sommeil est très profond, « se prolonge parfois au-delà de 24 heures. Le faciès est « gris terreux, les membres couverts de sueur. Au réveil « on note : malaises, dépression nerveuse, confusion « mentale, paralysie partielle. Ces symptômes s'atténuent « rapidement et disparaissent en 5 ou 6 jours.

« *c*) A des doses supérieures à 8 grammes, les symp- « tômes se compliquent de coma au cours duquel le sujet « succombe généralement. Ces divers symptômes sont en « somme ceux que l'on observe aussi lors de l'intoxication « aiguë par la morphine.

« Mais, indépendamment de l'intoxication aiguë par « le véronal, il y a lieu de tenir compte aussi de la possi- « bilité d'une intoxication chronique. Certains sujets ab- « sorbent du véronal dont l'usage prolongé n'est pas sans « inconvénient, notamment en raison de l'accumulation « du composé dans les viscères. On note alors des troubles « fonctionnels, des symptômes de paralysie générale, de « l'insuffisance d'urine, puis les mêmes symptômes que « dans l'intoxication aiguë, qui aboutissent au coma et à « la mort ».

II. Affaire B..., *novembre 1922*

« Le produit extrait des viscères par le même procédé « que plus haut, fond à partir de 140°.

« Afin de vérifier s'il s'agit bien du véronal lui-même « et non d'un de ses dérivés voisins : proponal ou dipro- « pylmalonylurée; luminal ou phényléthylmalonylurée; « adaline ou brom diéthylacétylurée; dial ou diallylmalo- « nylurée. Nous essayons de purifier le résidu cristallisé « dont il s'agit afin d'éliminer entièrement les matières « grasses qui, malgré les opérations précédentes, le « souillent encore. A cet effet, nous épuisons le résidu par « l'eau chaude, après avoir décanté les acides gras surna- « geant, nous évaporons le liquide, et nous obtenons fina- « lement un résidu cristallisé blanc, d'apparence très « propre. La quantité du résidu ainsi isolé (du 1/4 de la « totalité des organes) du sieur B... est d'environ 0 gr. 20, « c'est-à-dire que dans la totalité des viscères on isolerait « 0 gr. 080 de véronal.

« Le produit purifié ne fond pas, comme le véronal, à « 185°, mais commence à 135°. Nous cherchons encore à « le purifier par sublimation. L'opération est effectuée « de manière à ce que le produit de la sublimation se con- « dense à l'état de cristaux sur le réservoir d'un thermo- « mètre à mercure plongé au milieu des vapeurs. En « chauffant ensuite avec précaution le thermomètre, nous « observons sur le réservoir même, à la loupe, la fusion « des cristaux qui s'y sont condensés. Nous constatons « ainsi que les aiguilles fondent comme le produit primitif « entre 135 et 185°. Ces différentes expériences montrent

« qu'il ne s'agit pas de véronal pur, mais d'un mélange de « produits dont la faible quantité isolée ne permet pas « une plus ample identification. Toutefois, comme ces « produits du même groupe chimique que le véronal ont à « peu près la même action physiologique, nous exprime- « rons en véronal les substances isolées des viscères du « sieur B...

« De la langue et de l'estomac, nous retirons 0 gr. 008 « de la même substance ».

III. Affaire B..., *novembre 1922*
Examen toxicologique des urines

« 65 cc. d'urine sont additionnés d'un léger excès « d'alcool acidulé avec un peu d'acide tartrique. Après « filtrage on concentre par distillation, sous pression ré- « duite, pour éliminer l'alcool. Le résidu aqueux et acide « est successivement épuisé par le pétrole léger qui com- « plète la purification et par l'éther. L'éther est séparé « par décantation et filtrage et est évaporé. Le résidu est « purifié par épuisement par l'eau bouillante. Après filtra- « tion le liquide aqueux est évaporé et laisse un résidu « blanc cristallisé dont le poids est d'environ 0 gr. 01. « Ce résidu subit une fusion partielle à partir de 135° ; la « fusion est totale à 185. Chauffé à cette dernière tempé- « rature dans un tube de verre, il donne des vapeurs qui, « par condensation sur les parois du tube, donnent des « aiguilles cristallines fusibles également à partir de « 135°, facilement solubles dans l'alcool, solubles dans « l'eau chaude, et dont la solution aqueuse donne un pré- « cipité blanc puis gris foncé avec le nitrate mercureux.

« Donc l'urine contient une petite quantité de véronal : « 0 gr. 020 pour la totalité des urines. On a extrait de l'in- « testin un ténia fort développé. Peut-être ce fait était-il « de nature à faciliter l'intoxication aiguë par une petite « dose de véronal ».

IV. Affaire T..., *juillet 1923*

« Dans la totalité des viscères on a isolé 1 gr. de « véronal, dont les 4/5 étaient contenus dans l'esto- « mac. »

V. Affaire St..., *décembre 1924*

« Le produit extrait des viscères fond à 140°. Il est « possible que ce fait soit dû aux impuretés qui peuvent « être mélangées au véronal. Ou bien il peut s'agir ici « d'un composé du véronal qui fond à 140° et qui est le « proponal ou dipropylmalonylurée.

« La quantité extraite des viscères est de 0 gr. 080. « Cette quantité est faible. Or, à l'autopsie, on a trouvé « des reins à substance corticale réduite. Donc le fonction- « nement rénal laissait à désirer et a entraîné une dimi- « nution de résistance de la part du sujet à un hypnotique « pris à petites doses ».

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Observation I

Professeur Balthazard 1924. (Thèse de Givkonitch-Radomir)

Suicide par dial. Dose inconnue. Mort en vingt-quatre heures dans le coma.

Le cadavre est celui d'une femme de corpulence moyenne, taille 1 m. 59, non amaigri.

La rigidité cadavérique a pris fin et la putréfaction cadavérique est assez avancée. Elle se traduit par une teinte verte de l'abdomen, des flancs, des cuisses, sur lesquelles se dessinent les réseaux veineux. Toutefois, l'abdomen n'est pas distendu par les gaz putrides. Le cadavre est arrivé à cet état à l'Institut médico-légal.

La peau présente une teinte subictérique légère que l'on retrouve plus prononcée au cours de l'autopsie pour les graisses et l'épicrane.

Après ouverture du thorax, on constate que les deux poumons sont libres d'adhérences. Le poumon gauche renferme un infarctus volumineux dans le lobe inférieur, qui, détaché du reste du poumon, et plongé dans l'eau, tombe en masse. L'infarctus est constitué par un parenchyme dense, compact, privé d'air et gorgé de sang, qui s'échappe sur la coupe. Il s'agit là d'une lésion qui est survenue peu de temps avant la mort.

Dans le poumon droit on trouve des infarctus plus discrets sur la face pleurale du lobe inférieur, en forme de pyramides, dont la grande base, répondant à la plèvre, mesure 3 à 5 centimètres de diamètre. Ces infarctus sont au nombre d'une dizaine.

Il n'existe aux sommets des poumons aucune lésion tuberculeuse en évolution, aucune cicatrice crétacée de lésions tuberculeuses.

Le cœur est de volume normal, pèse 270 grammes, ses cavités renferment un peu de sang liquide. Le cœur semble un peu mou et flasque, mais il n'existe aucune lésion orificielle. Pas d'athérome aortique.

L'estomac renferme une trentaine de grammes d'un liquide épais couleur café au lait. La muqueuse ne présente pas de lésions actuellement appréciables.

Le foie est plutôt un peu diminué de volume : son poids est de 1.200 grammes. Il n'existe pas de lésions de cirrhose. La rate est de volume et d'apparence normaux.

L'intestin grèle renferme un contenu peu abondant ayant l'aspect mucro-sanguinolent. Il existe des lésions d'entérite chronique sous forme de congestion de la muqueuse enduite d'un mucus abondant. Les ganglions mé-

sentériques sont modérément hypertrophiés. Il ne peut être trouvé aucune tuméfaction des plaques de Peyer et des follicules clos.

Le gros intestin présente les mêmes lésions d'entérite muco-membraneuse que l'intestin grêle.

Le rein droit pèse 170 grammes. Le gauche 190. Pourtant il n'existe pas de sclérose appréciable. La putréfaction ne permet pas de noter des lésions fines de parenchyme.

Aucune lésion à signaler au niveau des centres nerveux.

Conclusions

1° La dame P., était atteinte d'entérite chronique muco-membraneuse.

2° L'autopsie n'a montré aucune lésion organique mortelle par elle-même. Il existait un volumineux infarctus pulmonaire, qui peut être la conséquence de l'ingestion d'une substance toxique du groupe du véronal.

3° Les viscères ont été prélevés et placés dans des bocaux en vue d'une expertise toxicologique.

Observation II

MM. Rivet, Jeny et Herbain

(Société médicale des Hôpitaux. Séance du 20 février 1925)

Intoxication mortelle par le véronal. — Avortement

Le mercredi 3 décembre 1924, à 1 heure du matin, était amenée à la maison municipale de santé, service Féréol, une femme de 30 ans, Mlle Hélène St., plongée depuis la nuit précédente dans le plus profond coma. Un

ami, qui l'accompagnait, apprenait à l'interne de garde, que rentrant chez elle le lundi 1er décembre, à 11 heures du soir, il l'avait trouvée dans cet état, et la croyant profondément endormie, ne s'en était pas autrement inquiété. Ce n'est que le lendemain, mardi 2 décembre, vers midi, que ne la voyant pas s'éveiller, il appela un médecin. Celui-ci pratiqua une tentative infructueuse de lavage d'estomac, et fit un prélèvement de sang pour examen. Cet examen indiqua l'absence d'oxyde de carbone et un taux d'urée de 0.30.

Sur ces entrefaites, on trouva près du lit de la malade 2 tubes vides de comprimés de véronal Merck, ayant contenu chacun 5 gr. de véronal. L'état de la malade ne changeant pas, on l'amena à la maison municipale de santé où on déposa en même temps les 2 tubes vides de véronal. L'interne de garde prescrivit un lavement évacuateur, suivi d'un goutte à goutte rectal de sérum glucosé et des injections d'huile camphrée.

Le mercredi matin 3 décembre, à la visite, nous trouvons une malade plongée dans un véritable carus : résolution musculaire complète, abolition complète de la conscience, de la sensibilité et des réflexes cutanés et tendineux. Face pâle, avec sous les narines des traînées brunâtres. Les pupilles sont immobiles, punctiformes en myosis serré, et le réflexe cornéen est aboli. La respiration est lente, régulière, sans grande amplitude. Le pouls est petit, défaillant, incomptable.

L'examen des divers organes est négatif. Mais à la palpation abdominale on note un globe utérin traduisant une grossesse de 4 mois ½ environ et se contractant for-

tement de manière intermittente, au point de se dessiner sous la paroi. Pas de métrorragie.

La malade n'ayant pas uriné, on pratique un cathétérisme qui ramène environ 150 cc. d'urines non albumineuses qui sont envoyés au laboratoire pour recherche du toxique.

A noter que la malade présente sur divers points du corps des plaies et phlyctères qui semblent liés à de maladroites tentatives de réchauffement. Toute alimentation buccale étant impossible, on installe un goutte à goutte rectal glucosé et adrénaliné et l'on poursuit des injections d'huile camphrée et de caféïne fréquemment renouvelées. Quelques heures après, le pouls est mieux frappé, mais rapide, le coma est aussi profond. L'utérus se contracte de plus en plus violemment faisant prévoir un avortement. En effet, à 22 heures, après une hémorragie très minime, un fœtus de 4 mois 1/2 environ est expulsé spontanément sans rejet de l'arrière-faix. La malade ne saigne pas.

Le jeudi matin 4 décembre, la malade passée en chirurgie est dans le même état. Elle succombe à 18 heures, soit 70 heures environ après la prise du toxique, après être restée d'une façon constante dans un état de carus et d'apyrexie complète. Nous n'avons pu faire l'autopsie.

L'examen des urines, pratiqué par la méthode de Fabre, a permis d'extraire du véronal, caractérisé par son point de fusion, la formation de dixanthylvéronal à l'aide du xanthydrol, et l'examen microscopique des cristaux.

Observation III

MM. Quercy et Lancelot

(Société médico-psychologique. Séance du 26 janvier 1925)

Un cas de mort après injection intra musculaire du somnifène : pneumonie centrale

M. N., 65 ans, entre dans le service au cours d'un accès de mélancolie. Il s'est jeté par une fenêtre d'un premier étage et nous arrive, 12 à 15 heures après, avec un volumineux hématome de la fesse gauche, mais debout et sans lésions viscérales apparentes. Il est calme, ne se plaint de rien, mais manifeste des idées funèbres et un vif désir d'être seul. Ne pouvant organiser une surveillance effective du malade, nous procédons, après autorisation écrite de la famille, à une injection intra-musculaire de 10 cc. de somnifène. Une demi-heure après, le malade s'endort paisiblement. Douze heures plus tard, le sommeil persiste, mais le malade s'agite un peu quand on le secoue. 24 heures après l'injection, il parait vouloir se réveiller, s'agite un peu, ouvre les yeux et grogne.

A la 36e heure, il est non pas endormi, mais dans le coma : la respiration est à 40 (pas de Cheyne-Stokes) le pouls à 120 régulier, les pupilles sont contractées, la face pâle. Une heure après, le malade est mort.

Nous trouvons un volumineux foyer d'hépatisation rouge droite centrale et du sommet. Pas de fracture du bassin. Pas de fracture de côte. Pas de fracture de la base, pas de lésions intracrâniennes.

Bref : mort 36 heures après une injection intramusculaire de 10 cc. de somnifère, chez un homme de 65 ans,

présentant une pneumonie latente survenue après une tentative de suicide par défénestration au cours d'un accès de mélancolie.

Dambrin et Dermardbeig (Soc. Chir. Toulouse, 9-12-24) notent que la somnolence barbiturique leur a paru favoriser le développement de lésions pulmonaires.

Quant à nous, même après 4 jours consécutifs de sommeil et de somnolence, nous n'avons pas encore observé d'accidents respiratoires, abstraction faite du cas actuel, trop aberrant pour qu'on puisse le porter au passif pur et simple de la méthode.

Observation IV

MM. Dargein et Doré

(Société médicale des hôpitaux. Séance du 23 mai 1924)

Le matelot D... a absorbé, le 20 janvier 1924, douze comprimés de Dial Ciba, sans autre incident qu'un sommeil dont la durée n'a pas dépassé celle de la nuit.

Le 27 janvier, sans avoir éprouvé de troubles notables pendant la semaine écoulée, il absorbe à nouveau, vers une heure 45 de l'après-midi, seul dans une rue de chauffe, à bord d'un cuirassé, 24 comprimés du même Dial Ciba dans le but de s'empoisonner. Il les avale coup sur coup, s'allonge ensuite, perd rapidement conscience, et est trouvé évanoui sur place vers 2 heures. Pour le remonter de la chaufferie, on l'a soutenu tant qu'il a été en terrain plat, où il a pu marcher, mais il a été incapable d'aborder les échelles.

A l'infirmerie, le médecin qui l'a vu note : pouls 64; température de 36°6. Résolution musculaire complète. Abo-

lition des réflexes tendineux; pupilles en myosis réagissant un peu à la lumière et à la douleur.

D. est évacué sur la clinique médicale de Ste-Anne où il arrive à 17 h. 40, toujours en état de somnolence très marquée. La respiration est calme, la résolution musculaire complète. On constate à nouveau la disparition des réflexes tendineux et du réflexe cornéen. Il n'existe plus de réaction à la lumière même intense. Alternatives de mydriase très prononcée et de myosis. Respiration : 17 à la minute. Pouls petit mal frappé, battant à 64. Bruits du cœur normaux. Le traitement consiste en injections de 10 cc. d'huile camphrée éthérée, de 1 cc. de caféïne, de sérum glucosé, urotropiné, réchauffement.

Le soir, température 36°2.

Dans la nuit du 27 au 28, une miction involontaire. Pas de selles ni de vomissements. Dans la journée du 28, la température oscille entre 39° le matin et 38°2 le soir. Pouls stable à 80; la respiration oscille entre 32 et 18 à la minute. La tension artérielle au Pachon-Gallavardin est de 13.6; l'indice oscillométrique de 6; au Vaquez-Laubry 12-6.5. Les réflexes crémastériens et abdominaux sont abolis; le réflexe plantaire droit est en extension. Réapparition des rotuliens et achilléens. La sensibilité est fort obtuse. La ponction lombaire ramène 10 cc. d'un liquide clair, s'écoulant en jet. L'examen de ce liquide, fait au laboratoire, donne :

Albumine : 0 gr. 15 par litre.

Glucose : 0 gr. 45 par litre.

Aucune réaction cellulaire.

Benjoin colloïdal négatif.

Pas de réponse du laboratoire en ce qui concerne le dial.

L'analyse des premiers 150 cc. d'urine recueillis donne une réaction acide; 10 gr. 5 d'urée au litre; 15 gr. de chlorures; quantité normale d'urobiline et d'indican. Absence de sang et de pus, d'albumine et de pigments biliaires; pas de cylindres: Sédiments normaux.

Le 29, à 6 heures du matin, réveil. Il a dormi 36 heures sous l'influence de 4 gr. 80 de dial. Dans la nuit une miction involontaire et une selle abondante liquide, après lavement purgatif. En se réveillant, D... demande à boire, puis à aller à la selle. L'état de semi-érection a cessé. Le double ptosis persiste. Trismus. Le malade cherche à soulever la tête à chaque instant comme pour regarder en avant. Le malade expliquera plus tard que ces mouvements de projection de la tête en avant lui paraissent dûs à une sensation de brûlure du pharynx pour laquelle l'extension du cou amenait un soulagement. Etat d'obnubilation marqué. Aux questions : Où êtes-vous ? », il répond : « Je suis... ». « Qu'est-ce qui vous est arrivé ? », il répond : « Rien », puis « Je vous demande pardon ». D... fronce les sourcils, et se soulève sans pouvoir émettre une réponse nette.

L'état psychique du malade, 8 heures après son réveil, est à noter : à la question de savoir où il se trouve, il répond textuellement : « Dans un fou », puis : « Je suis avec des fous ». On a quelque peine à lui faire comprendre qu'il se trouve dans une salle de malades ordinaires.

La mémoire des faits immédiatement antérieurs à la

prise de l'hypnotique est parfaite. Au cours de son sommeil, il dit avoir perçu une injection faite à l'abdomen, les excitations de Babinski, l'introduction de la sonde dans l'urètre. La mémoire des faits anciens paraît également conservée.

L'inspection ne révèle que des traces de desquamation des commissures latérales. Les réflexes patellaires et achilléens sont normaux; les crémastérien et abdominaux abolis. Le Babinski est en flexion. Une ébauche de Kernig. La tension est de 12-7.5 au Pachon, 12-8.5 au Vaquez.

L'examen de la sensibilité ne révèle qu'un peu de brûlure au creux épigastrique. Le malade dit ne pas avoir dans la bouche le goût d'ail qu'aurait pu faire prévoir le radical allyl du dial. Mais D... arrive avec beaucoup de périphrases à faire comprendre qu'il a dans la bouche le goût de punch ou mieux d'alcool de menthe de Ricqlès.

L'état humoral n'est nullement modifié. L'urée sanguine est de 0 gr. 30 par litre; la constante d'Ambard de 0.06. L'épreuve de la sulphonphénolphtaléine donne un passage de 35 pour 100 par la méthode colori-métrique. Une numération globulaire, pratiquée le 31, donne 4.010.000 hématies et 7.000 globules blancs. La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires,	65 %
Eosinophiles,	1 %
Lymphocytes,	15 %
Mononucléaires,	19 %

Le taux de l'hémoglobine est de 95 %. Une analyse d'urine donne des résultats analogues à celle pratiquée à l'entrée. Le coefficient d'imperfection uréogénique de Mail-

lard est de 0.041. Le rapport azoturique de 0.66. La réaction de Moritz-Weiss est négative. Le passage de l'acide allylique dans les urines est négatif.

Le 31, la tension artérielle est de 13.8 au Pachon, de 13.7 au Vaquez. L'indice oscillométrique de 6.

Le Romberg est négatif sur deux pieds, positif sur un pied. Dans la marche aveugle, il y a déviation à droite avec titubation.

L'observation est interrompue par une angine, puis par un ordre d'évacuation sur le service psychiatrique. Lors de cette évacuation le patient a perdu le teint blafard qui a suivi l'intoxication et recouvré ses couleurs rapidement.

Nous ne pouvons que souscrire à l'affirmation de l'innocuité à peu près absolue, et tout au moins pour le présent, du médicament sur le rein.

Observations V, VI, VII, VIII et IX

MM. Achard, J. Mouzon et Sigismond Bloch

(Académie de médecine, séance du 30 juin 1925)

Empoisonnements barbituriques

I. — Le 28 mai, on apportait dans notre service une femme d'une trentaine d'années, trouvée sans connaissance, étendue sur son lit, dans une chambre d'hôtel, aux Batignolles. Auprès d'elle, on avait recueilli 4 cachets de véronal et 2 comprimés de dial, seuls restants d'un tube de 10.

A son arrivée à l'hôpital le soir, cette femme était dans un état d'agitation extrême, mais très vite elle retomba dans le coma. On notait la mydriase, la vivacité des ré-

flexes tendineux, l'accélération du pouls à 96 et de la respiration à 43, l'élévation de la température à 39°2.

A la visite du 29 mai, le coma était complet, les membres en résolution totale; une hypotonie musculaire très prononcée permettait de faire exécuter des mouvements passifs très étendus. Quand on mettait la malade sur son séant, on remarquait que ses paupières s'ouvraient pour se refermer au retour à la position couchée. C'est ce qui caractérise le signe des « yeux de poupée » rencontré parfois dans l'encéphalite léthargique. Tous les réflexes tendineux étaient abolis aux 4 membres; pourtant le signe de Babinski se constatait à gauche. Les pupilles dilatées réagissaient à la lumière. Les réflexes cornéens étaient très affaiblis.

La langue était blanche et sèche, le faciès un peu cyanosé, la température à 40°8, la respiration à 64. Un foyer pneumonique à la base gauche, avec matité, souffle et quelques râles crépitants expliquaient la fièvre.

L'urine évacuée par la sonde ne contenait ni albumine, ni sucre. La présence de dial fut constatée par Mlle Claude Bessé.

La malade succomba dans la nuit du 29 au 30 mai, le 3e jour de l'intoxication.

II. — Un mois avant, le 29 avril, nous recevions une jeune femme de 25 ans, mannequin dans une maison de couture. Plongée dans le coma, elle avait été trouvée sans connaissance 4 heures auparavant. L'ami qui l'accompagnait racontait qu'elle avait absorbé 20 comprimés de dial dosés à 0 gr. 10. L'interne de garde fit

une saignée de 500 grammes et une injection de caféine et une solution glucosée en goutte à goutte rectal.

Le lendemain matin, le coma persistait. Les excitations énergiques ne provoquaient aucune réaction. La résolution musculaire était complète. Il existait une hypotonie marquée. Les mâchoires étaient fortement serrées. Les réflexes tendineux étaient abolis à l'exception des archilléens. Les réflexes abdominaux et cornéens étaient disparus. Les pupilles réagissaient à la lumière. La faciès était cyanosé, les extrémités froides. La respiration était stertoreuse et fréquente : 40 à la minute. Le pouls était bien frappé, rapide, la tension artérielle normale, la température 38°8. La malade perd ses urines et ses matières, L'urine ne contient ni sucre, ni albumine, mais la réaction du dial et aussi dans le liquide céphalo-rachidien par ailleurs normal. L'urée sanguine est de 0 gr. 47 pour 1.000.

Le 1er mai, la température est de 40°, le pouls est à 160, la respiration 52. Le corps se couvre d'une sueur froide et visqueuse; la cyanose s'accentue. Le 2 mai, dans l'après-midi, soit le 4e jour, mort avec 41°4.

III. — Quelques jours après, le 12 mai, arrive une jeune femme de 24 ans, employée de banque, plongée dans le coma. Elle avait avalé, d'après les renseignements fournis par son entourage, la veille au soir, en se couchant, deux comprimés de gardénal et sept comprimés de dial (=0 gr. 70 de dial). Après une courte période d'excitation avec loquacité et gesticulations, elle tombe dans un sommeil profond qui inquiète son entourage. On appelle un

médecin qui la fait porter à l'hôpital. L'interne de garde pratique un lavage d'estomac et fait de la caféine.

Le matin elle dormait paisiblement, les paupières présentant quelques battements. Les mains faisaient quelques mouvements de reptation. Les pincements de la peau ne la réveillent pas. Les réflexes sont conservés. L'hypotonie musculaire est marquée. Les globes oculaires sont révulsés en bas. La respiration est calme, le pouls lent, la température à 37°. Pas d'incontinence. L'urine retirée par la sonde ne contient ni albumine, ni sucre. Le dial y a été trouvé par Mlle Claude Bessé, ainsi que dans le liquide céphalo-rachidien.

Au bout de 2 jours, la malade sort de sa somnolence et montre de l'euphorie; elle a seulement une céphalée imputable à la ponction lombaire.

D'après les renseignements obtenus, cette femme avait été frappée d'un chagrin intime et très profond et avait été soignée pendant 45 jours dans une maison de santé où elle avait pris goût au dial. Elle avait déclaré, paraît-il, ses intentions de suicide.

IV. — Trois mois auparavant, le 5 mars, nous recevions dans la soirée, une infirmière de 26 ans, dans une torpeur profonde. Les amies qui l'accompagnaient racontaient qu'elle prenait depuis longtemps et habituellement du dial et depuis six semaines, ayant perdu son mari, qui s'était suicidé, elle avait augmenté la dose. En même temps on avait remarqué chez elle des manières étranges.

Le lendemain matin, elle dort profondément. Quand on tente de la réveiller, elle prononce des paroles sans suite et fait des gestes incoordonnés avec tremblements à

grandes oscillations. Ni paralysie, ni raideur, mais attitudes un peu cataloniques; hypotonie marquée. Réflexes normaux. Pupilles élargies, réagissant bien. Température . 38°2 le premier soir, normale le lendemain matin. Dans les urines, ni sucre, ni albumine, mais présence de dial.

Les jours suivants, malgré l'apparence bénigne de l'intoxication, la somnolence et la trémulation persistent. Il y a des phases de réveil et des retours à la somnolence. On a l'explication de ce phénomène le 9 mars, quand la surveillante, fouillant le matelas du lit, y découvrit un tube de comprimés de dial que la malade continuait de prendre. Deux jours plus tard, suppression complète du médicament. Tous les symptômes disparaissent.

V. — Une femme de 25 ans, sténodactylographe, entre le 1er juin, à 11 heures du soir. Il s'agit d'une intoxication par le véronal, dont quelques cachets restaient auprès d'elle sur sa table de nuit, quand elle avait été trouvée sans connaissance dans une chambre d'hôtel qu'elle avait louée le matin près de la gare Saint-Lazare. Elle avait semblé à l'hôpital reprendre ses sens, après une piqûre d'huile camphrée, et avait prononcé quelques mots inintelligibles.

Le lendemain matin, elle est assez somnolente, mais peut raconter que la veille, dans la matinée, après une nuit passée sur un banc à la gare d'Orsay, elle avait résolu de s'empoisonner et s'était procuré, dans plusieurs pharmacies successivement, 18 cachets de 0 gr. 50 de véronal. Vers 11 heures du soir, elle avait commencé à les prendre, mais n'était parvenue à en absorber que 10 avant de tomber dans un sommeil irrésistible.

La parole est scandée, rappelant celle de la sclérose en plaques. Les mouvements sont dysmétriques. Il existe un léger tremblement intentionnel. La force musculaire et la sensibilité sont intactes. Les réflexes sont vifs; le réflexe plantaire en flexion à droite est en extension à gauche. Les réflexes abdominaux sont conservés. L'hypotonie musculaire est nette. Pas de troubles de la vision; pupilles larges. Il existe un nystagmus horizontal.

La langue est saburrale; il n'y a pas de fièvre, pas de troubles de la respiration, ni du pouls. La tension artérielle est de 12.8. Les urines recueillies par la sonde ne contiennent ni sucre, ni corps acétonémiques, mais de l'albumine qui disparaît promptement. La recherche du véronal y est positive.

Observation X

M. Desfarges (Société de Médecine légale, 12 avril 1926. Presse médicale 8 mai 1926, n° 37)

M. G. Desfarges s'étonne qu'il ne soit pas encore intervenu une réglementation concernant la délivrance de certains hypnotiques, notamment ceux de la série de la malonylurée, qui sont si fréquemment utilisés dans les suicides. L'observation qu'il rapporte vient s'ajouter aux nombreuses autres déjà connues.

Il s'agit d'un homme de 28 ans, mutilé de guerre, qui avala le contenu de 6 tubes de comprimés de Dial, contenant chacun 12 comprimés de cette substance, moins un qui roula sous son lit où il fut retrouvé ultérieurement, soit au total 71. L'enquête révéla que l'ingestion avait eu lieu sans l'aide d'aucun liquide. C'est ce fait qui explique

le retard de l'effet toxique, puisque le sujet a pu descendre de sa chambre, aller chez un pharmacien et réintégrer son domicile où il s'endormit après avoir encore eu le temps de se coucher. Transporté peu après dans un hôpital, il y décéda.

(Il n'a pas, à notre connaissance, été publié de résultat d'autopsie).

CONCLUSIONS

I. — Les intoxications par le véronal et les autres dérivés de l'acide barbiturique sont maintenant bien connues; il s'agit en général d'empoisonnements-suicides ou d'empoisonnements accidentels, pour les intoxications aigues; d'accumulation dans les accidents subaigus et chroniques.

II. — La dose toxique de ces produits est mal connue, et difficile à déterminer, étant donné la grande variabilité des doses capables de produire l'intoxication chez les sujets différents examinés.

III. — La toxicité des médicaments hypnotiques dérivés de l'acide barbiturique semble être beaucoup plus grande chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, ou de lésions des reins.

IV. — La recherche toxicologique de ces médicaments s'effectue dans les urines et dans les viscères par les méthodes d'Ogier et Kohn-Abrest.

Les quantités de dérivés barbituriques retrouvées dans les viscères des personnes qui ont succombé aux effets de

ces composés, sont des plus variables; en raison même des toxicités elles-mêmes très variables de ces dérivés, pour l'homme.

L'état des reins présente à ce point de vue une importance capitale; en provoquant la mort accidentelle avec de petites doses de dérivés barbituriques.

V. — Le symptôme dominant de l'intoxication est le coma qu'on retrouve dans toutes les observations. Le véronal n'a aucune action sur les différents appareils et en particulier ne produit aucune lésion de l'appareil urinaire; le système nerveux étant mis à part.

VI. — L'examen attentif des fonctions hépatique et surtout rénale est indispensable avant l'administration du médicament. L'altération de ces organes, quelque soit son étiologie, constitue une contre-indication formelle à leur emploi.

VII. — Il est nécessaire que les hypnotiques barbituriques soient inscrits sur la liste des stupéfiants et que leur vente soit réglementée.

Vu : Le Doyen,
ROGER.

Vu : Le Président de Thèse,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Université de Paris,
P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD, MOUZON, SIGISMOND et BLOCH. — **Académie de médecine,** 30 juin 1925.

BARDET (D.). — **Sur l'utilisation comme anesthésique général d'un produit nouveau, le diéthyl diallyl. barbiturate de diethylamine** (Société de thérapeutique, 10 novembre 1920), et Bulletin général de thérapeutique (janv., 1921, n° 1).

BARDET (G. et D.). — **Contribution à l'étude des hypnotiques uréiques. Action et utilisation du diéthyl diallyl barbiturate de diéthylamine.** Bulletin général de thérapeutique, avril, 1921, n° 4.

BERGÈS. — **La phényl-étylmalonylurée, hypnotique et sédatif nerveux.** Thèse, Paris, 1921.

BOISNIÈRE. — **Sur les hypnotiques de la série uréique.** Thèse, Bordeaux, 1921.

BUSQUET. — **Les hypnotiques modernes.** La Médecine, n° 10 bis. Août 1924.

CAUSSADE et TARDIEU. — **Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée** (Barbiturisme). Société médicale des hôpitaux de Paris, 27 février 1925, et Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des hôpitaux, n° 8, 5 mars 1921.

CLAUDE. — **Le somnifène intraveineux chez les psychopathes.** Disc. comm. Société médico-psychologique, 29 déc. 1924 et L'Encéphale, n° 1, janvier 1925.

DARGEIN et DORÉ. — Société médicale des hôpitaux de Paris. Séance du 23 mai 1924.

DESFARGES. — **Société de Médecine légale.** Séance du 12 avril 1926.

FABRE. — **Sur une réaction du véronal et des hypnotiques dérivés de l'acide barbiturique. Applications.** Journal de pharmacie et de chimie, 7, XXVI, 1922.

FABRE. — **Sur l'hydrolyse des dérivés xanthylés du véronal et des hypnotiques de la série barbiturique. Son importance en toxicologie.** Journal de pharmacie et de chimie, 7, XXVII, 1923.

FABRE et FREDET. — **Contribution à l'étude de la localisation et de l'élimination de quelques dérivés barbituriques.** Société de chimie biologique, séance du 7 juillet 1925 et Bulletin de la Soc. de chimie biologique, tome VII, n° 9 oct.-nov. 1925.

FREDET et R. PERLIS. — **Recherches sur un nouveau mode d'anesthésie générale.** Société nationale de chirurgie, séance du 25 juin 1924 et Bulletin et Mémoires de la Société nat. de chir., tome L, n° 21.

GIRIKOVITCH-RADOMIR. — **Intoxication par les corps du groupe du véronal.** Thèse U, Paris, 1924.

LABOUGLE. — **Contribution à l'étude du véronal.** Thèse, Lyon, 1905.

LEVENT. — **Les accidents du barbiturisme** (véronalisme). Gazette des hôpitaux, n° 30, 14 avril 1926.

OGIER et KOHN-ABREST. — **Chimie toxicologique.**

PÉNARD. — **Contribution à l'étude des indications et des contre-indications cliniques du véronal.** Thèse, Lyon, 1906.

PETIT et R. PERLIS. — **Conclusions de recherches expérimentales sur l'anesthésie par les barbiturates de diéthylamine, en particulier l'allyl** (idopropyl allyl barbiturate de diéthylamine).

Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale, 20 septembre 1925.

QUERCY et LANCELOT. — **Un cas de mort après injection intramusculaire de somnifène.** Société médico-psychologique, 26 janvier 1925 et Annales médico-psychologiques, février 1925.

RAVINA et GRIOT. — Société médicale des hôpitaux de Paris, 6 mars 1925.

REDONNET (Alday T.). — **Estudio farmacologico del somnifero.** Los progresos de la clinica, XXVII, n° 145, 1924.

REDONNET (Alday T.). — **Contribution à l'étude pharmacodynamique et toxicologique du somnifène.** Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, vol. XXX, fasc. III, IV, 1925.

RENOUF. — **Intoxication aiguë par le véronal.** Thèse, Paris, 1920.

RICHAUD. — **Précis de thérapeutique et de pharmacologie.**

RIVET, JANY et HERBAIN. — **Intoxication mortelle par le véronal. Avortement.** Société médicale des hôpitaux de Paris, 20 février 1925.

TARDIEU. — **Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée** (barbiturisme). Thèse, Paris, 1924.

TIFFENEAU. — **La règle de Richet et le coefficient de partage de Meyer et Overton dans les hypnotiques du groupe véronal, série allylée.** Compte rendus des séances de la Société de Biologie, 1921.

TUNMANN. — **Caractérisation microchimique du véronal.** Journal de pharmacie et de chimie, vol. 17, 1918, p. 375.

VAN ITALLIE et STEENHAUER. — **Dosage du véronal dans l'urine et les organes humains.** Journal de pharmacie et de chimie, 7, XXV, 1922.

VAN ITALLIE et VAN DER VEEN. — **Réactions microchimiques sur le véronal, le luminal et le proponal.** Journal de pharmacie et de chimie, 7, XX, 1919.

WIKI. — **Recherches pharmacodynamiques sur les somnifènes. Un nouveau somnifène : l'allyl-iso-propyl-barbiturale de diethylanurée.** Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, vol. XXVII, fasc. 1 et 2. 1922.